

CIMZIA[®], poudre

Composition

Principe actif: Certolizumab pégol.

Excipients: Flacon-ampoule avec la poudre: saccharose, polysorbate 20

(polysorbate 20 peut être fabriqué avec du maïs génétiquement modifié).

Flacon-ampoule avec le solvant: eau pour préparation injectable.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Chaque flacon-ampoule de Cimzia contient 200 mg de certolizumab pégol sous forme de poudre.

Après reconstitution, chaque flacon-ampoule contient 200 mg/ml de certolizumab pégol.

Indications/Possibilités d'emploi

Cimzia est indiqué pour l'induction d'une réponse clinique, ainsi que pour le maintien d'une réponse clinique et d'une rémission chez les patients présentant une maladie de Crohn active qui n'ont pas suffisamment répondu à un traitement conventionnel.

Posologie/Mode d'emploi

Avant d'être utilisé, chaque flacon-ampoule de Cimzia doit être reconstitué avec 1 ml d'eau stérilisée pour préparation injectable, puis administré par voie sous-cutanée.

Adultes (à partir de 18 ans):

Cimzia est indiqué pour une utilisation par voie sous-cutanée chez l'adulte; on ne dispose pas d'études relatives à une utilisation chez l'enfant (de 0 à 17 ans).

Cimzia doit être dosé comme suit: 400 mg en semaine 0, 2 et 4, puis 400 mg toutes les 4 semaines.

Enfants (de 0 à 17 ans):

L'administration, la sécurité et l'efficacité de Cimzia n'ont à ce jour été vérifiées ni chez l'enfant ni chez l'adolescent.

Seniors (> 65 ans):

La prudence est de rigueur lors du traitement de sujets âgés. On ne dispose que de données limitées relatives à la sécurité et à l'efficacité chez des patients âgés atteints de la maladie de Crohn; une analyse pharmacocinétique se rapportant à la population n'a toutefois pas mis en évidence d'effets

liés à l'âge.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

Troubles de la fonction rénale:

Aucune étude clinique spécifique portant sur l'évaluation des effets de troubles de la fonction rénale sur la pharmacocinétique du certolizumab pégol n'a été menée. L'analyse pharmacocinétique portant sur la population n'a toutefois montré aucun effet dépendant de la clairance de la créatinine; c.-à-d. que des troubles de la fonction rénale n'ont probablement aucune conséquence significative. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant des troubles de la fonction rénale.

Troubles de la fonction hépatique:

Aucune étude clinique spécifique portant sur l'évaluation des effets de troubles de la fonction hépatique sur la pharmacocinétique du certolizumab pégol n'a été menée. L'analyse pharmacocinétique portant sur la population n'a pas permis de tirer des conclusions concernant les conséquences de troubles de la fonction hépatique, car cette analyse ne comprenait qu'un faible nombre de patients présentant des troubles significatifs de la fonction hépatique. On ne peut formuler aucune recommandation posologique pour les patients présentant des troubles de la fonction hépatique.

Durée du traitement:

La sécurité et l'efficacité de Cimzia ne sont jusqu'à présent pas suffisamment vérifiées pour un traitement de plus de 6 mois.

Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients conformément à la composition.

En cas de diagnostic de tuberculose active, aucun traitement par Cimzia ne doit être instauré.

Insuffisance cardiaque modérée à sévère (de classe III/IV dans la classification NYHA).

Mises en garde et précautions

Infections

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive au regard des infections, comme une tuberculose, avant, pendant et après le traitement par Cimzia; il faut alors tenir compte de la longue demi-vie du produit. Une réactivation de l'hépatite B (VHB) a été rapportée dans de très rares cas chez des porteurs chroniques de l'hépatite B ayant reçu des immunosuppresseurs, y compris des agents anti-TNF. Les patients présentant un risque d'infection à VHB doivent être examinés à la recherche de signes préexistants d'une infection à VHB, et ce tant pendant toute la durée du traitement que plusieurs mois après l'arrêt du traitement.

Chez les patients présentant des infections cliniquement importantes, y compris des infections

chroniques ou localisées, aucun traitement par Cimzia ne doit être instauré avant que l'infection ne soit contrôlée.

Les patients chez qui une nouvelle infection apparaît pendant le traitement par Cimzia doivent faire l'objet d'une surveillance attentive.

Si une nouvelle infection grave apparaît chez un patient, il convient d'arrêter le traitement par Cimzia jusqu'à ce que les infections soient maîtrisées. Chez les patients ayant des antécédents d'infections récurrentes fréquentes ou des maladies sous-jacentes les prédisposant aux infections, le médecin doit soigneusement évaluer l'utilisation de Cimzia.

Chez les patients qui ont été traités par des agents anti-TNF tels que Cimzia, des cas d'infections graves, de septicémie, de tuberculoses (également miliaires), ainsi que d'autres infections opportunistes, par ex. une pneumocystose et un zona, et quelques cas de décès, ont été rapportés.

Un nombre important de ces infections graves sont survenues chez des patients sous traitement concomitant par immunosuppresseurs susceptibles de les prédisposer à des infections en plus de leur maladie de Crohn.

Avant de débiter un traitement par Cimzia, une tuberculose active ou inactive (latente) doit être recherchée chez tous les patients. Cette recherche doit comprendre une anamnèse détaillée précisant les antécédents personnels de tuberculose, d'éventuels contacts antérieurs avec un patient présentant une tuberculose active et les traitements immunosuppresseurs anciens et/ou en cours. Des tests appropriés, i.e. intradermoréaction et radiographie thoracique, devront être réalisés chez tous les patients. Il est rappelé aux médecins prescripteurs qu'une intradermoréaction peut s'avérer faussement négative, surtout chez un patient sévèrement malade ou immunodéprimé.

Si une tuberculose latente est diagnostiquée, un traitement antituberculeux prophylactique adapté à une tuberculose latente doit être démarré avant d'instaurer un traitement par Cimzia. Dans ce cas, le rapport bénéfice/risque du traitement par Cimzia doit être très soigneusement évalué.

Tous les patients doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin si des signes ou des symptômes évoquant une tuberculose (par ex., toux persistante, asthénie/perte de poids, fébricule) apparaissent.

Atteintes neurologiques

Dans de rares cas, des agents anti-TNF ont été associés à une aggravation des symptômes cliniques et/ou des signes radiographiques d'atteintes démyélinisantes. Chez les patients présentant des antécédents ou des manifestations récentes d'atteintes démyélinisantes du SNC, les médecins prescripteurs doivent faire prévaloir la prudence. Chez les patients traités par Cimzia, on a rapporté de rares cas de troubles neurologiques, comme des convulsions, des névrites optiques et des

neuropathies périphériques.

Atteintes hématologiques

Dans de rares cas, les agents anti-TNF ont été associés à des pancytopénies, comme une anémie aplasique. Des événements indésirables affectant le système hématologique, comme une cytopénie médicalement significative (entre autres, leucopénie, pancytopénie, thrombocytopénie), ont rarement été rapportés en association avec Cimzia. Chez les patients présentant des antécédents ou des manifestations récentes d'anomalies hématologiques significatives, la prudence est de rigueur concernant un traitement par Cimzia. Tous les patients doivent être informés de la nécessité de consulter immédiatement un médecin en présence de signes ou de symptômes évoquant une éventuelle dyscrasie sanguine ou une infection (par ex., fièvre persistante, hématomes, hémorragies, pâleur). Chez les patients présentant des anomalies hématologiques significatives avérées, il faut envisager l'arrêt du traitement par Cimzia.

Hypersensibilité

Dans de rares cas, l'administration de Cimzia a été associée aux symptômes suivants susceptibles de représenter une réaction d'hypersensibilité: angio-œdème, dyspnée, hypotension, éruptions cutanées, maladie sérique et urticaire. Lorsque de telles réactions apparaissent, l'administration de Cimzia doit être interrompue et un traitement approprié doit être instauré.

On ne dispose d'aucune donnée relative à l'utilisation de Cimzia chez des patients présentant une réaction d'hypersensibilité grave à un autre agent anti-TNF; chez ces patients, la prudence est de rigueur.

Immunosuppression

Étant donné que le TNF intervient dans l'apparition d'inflammations et module les immunoréactions cellulaires, il est possible que les agents anti-TNF tels que Cimzia aient un impact sur les réponses immunitaires aux infections et aux tumeurs malignes. En l'état actuel des connaissances, les effets d'un traitement par Cimzia sur le développement et l'évolution de tumeurs malignes, ainsi que d'infections actives et/ou chroniques ne sont pas totalement élucidés. On ne dispose d'aucune étude relative à la sécurité et à l'efficacité de Cimzia chez les patients présentant une immunosuppression.

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

Dans les études contrôlées menées avec d'autres agents anti-TNF, il a été observé plus de cas de lymphomes et d'autres tumeurs malignes parmi les patients ayant reçu ces agents que chez les patients du groupe témoin.

La fréquence était toutefois faible et le temps de suivi était plus court chez les patients sous placebo que chez les patients traités par des antagonistes du TNF. De plus, l'évaluation du risque est compliquée par le risque de base de développer des lymphomes chez les patients traités par des

immunosuppresseurs. En l'état actuel des connaissances, tout risque de développer des lymphomes ou d'autres tumeurs malignes chez les patients traités avec un agent anti-TNF ne peut être écarté. On ne dispose d'aucune étude relative aux patients présentant des antécédents de tumeurs malignes ou à la poursuite du traitement chez des patients qui ont développé une tumeur maligne lors du traitement par Cimzia. C'est pourquoi, chez ces patients tout traitement par Cimzia ne doit être envisagé qu'avec une prudence toute particulière.

Des cas de leucémie aiguë et chronique ont été rapportés en relation avec l'utilisation post-marketing des agents anti-TNF dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et dans d'autres indications. Les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde peuvent présenter un risque plus élevé (jusqu'à 2 fois plus élevé) de développer une leucémie que le reste de la population, et ce même sans traitement par des agents anti-TNF.

Chez l'enfant et l'adolescent (≤ 18 ans) ayant été traités par des agents anti-TNF, des cas de tumeurs malignes ont été rapportés, dont certaines ont eu une issue fatale. Dans environ la moitié de ces cas, il s'agissait de lymphomes, lymphomes Hodgkiniens et non-Hodgkiniens inclus. Les autres cas comprenaient différentes autres tumeurs malignes, y compris des tumeurs malignes rares qui sont généralement en rapport avec l'immunosuppression et d'autres qui ne surviennent généralement ni chez l'enfant ni chez l'adolescent.

Les tumeurs malignes sont survenues après une durée médiane de 30 mois de traitement (fourchette de 1 à 84 mois). La plupart des patients ont simultanément reçu des immunosuppresseurs. Ces cas concernaient des notifications post-marketing issues de différentes sources, registres et notifications spontanées inclus.

Cimzia n'est pas indiqué chez l'enfant et l'adolescent.

Vaccinations

Aucune donnée n'est disponible sur la réponse à la vaccination ou sur la transmission secondaire d'infections par des vaccins vivants chez les patients traités par Cimzia. Il convient de ne pas administrer de vaccins vivants ou atténués en même temps que Cimzia.

Insuffisance cardiaque décompensée

Dans une étude clinique relative à un autre antagoniste du TNF, on a observé une aggravation de l'insuffisance cardiaque et une mortalité accrue par insuffisance cardiaque congestive. Des cas d'aggravation d'insuffisance cardiaque congestive ont également été observés chez des patients traités par Cimzia. Cimzia doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère (classe I/II de la NYHA). Cimzia est contre-indiqué en cas d'insuffisance cardiaque modérée à sévère. Le traitement par Cimzia doit être arrêté chez les patients qui développent une nouvelle insuffisance cardiaque ou une aggravation de leur insuffisance cardiaque.

Seul un petit nombre d'événements cardiovasculaires ont été rapportés dans les études relatives à la

maladie de Crohn. La prudence est de rigueur lors de l'utilisation de CIMZIA chez des patients âgés et en présence de tels facteurs de risque prédisposant à des affections cardiovasculaires ou inflammatoires.

Processus auto-immuns

Le traitement par Cimzia peut entraîner la formation d'auto-anticorps, ainsi que dans de rares cas, le développement d'un syndrome pseudolupique. Si des symptômes évocateurs d'un syndrome pseudolupique se développent chez un patient à la suite du traitement par Cimzia, le traitement doit être arrêté. Chez les patients ayant des antécédents de lupus, la prudence est de rigueur. On ne dispose d'aucune donnée relative à l'utilisation de Cimzia chez des patients ayant souffert d'un lupus ou d'autres maladies auto-immunes après l'administration d'un autre agent anti-TNF.

Administration concomitante d'anakinra

Des infections sévères ont été observées dans des études cliniques au cours desquelles l'anakinra (un antagoniste de l'interleukine-1) et un autre agent anti-TNF, l'éta nercept, ont été administrés de façon concomitante, sans bénéfice clinique supplémentaire comparativement à l'éta nercept administré seul. En raison de la nature des effets indésirables observés lors de l'association thérapeutique de l'anakinra et de l'éta nercept, des toxicités similaires peuvent résulter de l'association entre l'anakinra avec d'autres agents anti-TNF. On ne dispose d'aucune étude relative à l'administration concomitante de Cimzia et d'anakinra, c'est pourquoi cette association est déconseillée.

Test de l'aPTT in vitro

Certolizumab pegol peut interférer avec certains tests de l'aPTT. Les résultats des tests de l'aPTT sont alors à interpréter avec beaucoup de prudence.

Les réactifs suivants n'ont pas montré une influence sur les résultats des tests de l'aPTT: Dade[®] Actin[®] FS activated PTT, Dade[®] Actin[®] FSL Activated PTT, Hemosil[™] SynthAFax, Hemosil[™] SynthASil, Platelin[®] LS (distribué aussi sous le nom de TriniCLOaPTT HS).

Obstruction de l'intestin grêle

L'absence de réponse au traitement de la maladie de Crohn pourrait être due à la présence d'une sténose fibreuse fixée nécessitant une intervention chirurgicale.

Patients âgés

Le traitement des patients de plus de 60 ans doit être envisagé avec prudence et une attention particulière portée au risque d'infections.

Interactions

L'analyse pharmacocinétique se rapportant à la population n'a mis en évidence aucune influence de la pharmacocinétique du certolizumab pegol par des traitements médicamenteux associés comme les corticostéroïdes, l'acide aminosalicylique (et analogues) ou les anti-infectieux. L'utilisation concomitante d'immunosuppresseurs (par ex., le méthotrexate, la 6-mercaptopurine ou l'azathioprine)

n'a entraîné aucun effet cliniquement important sur la pharmacocinétique du certolizumab pégol. Conformément à ce qui était prévu chez un patient caucasien typique atteint de la maladie de Crohn, ceux-ci contribuent à une diminution du $C_{\max}$ de 6% ainsi qu'à une augmentation de la $C_{\min}$ de 13%, sans conséquences sur l' AUC_T à l'état d'équilibre.

La pharmacocinétique du certolizumab pégol a été étudiée dans le cadre d'une étude d'interactions pharmacocinétiques menée auprès de 16 patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde, recevant des doses stables de méthotrexate (entre 5 et 17,5 mg par semaine).

L'administration concomitante de certolizumab pégol et de méthotrexate n'a entraîné aucun effet significatif sur la pharmacocinétique du méthotrexate, alors que la pharmacocinétique du certolizumab pégol était comparable à celle observée précédemment chez des sujets sains.

Grossesse, allaitement

Grossesse

Dans des études animales menées chez des rats recevant jusqu'à 100 mg/kg d'un fragment Fab péglylé d'un anticorps anti-murin de rongeur (cTN3 PF) semblable au certolizumab pégol, on n'a observé aucun signe de toxicité maternelle ou de tératogénicité. Dans le cadre d'une étude relative au développement embryofœtal, on a observé des malformations spontanées des reins avec 20 mg/kg, qui n'apparaissent pas chez les témoins historiques, mais qui n'étaient pas dose-dépendantes.

On a observé des conséquences sur les mesures de motilité des spermatozoïdes et une tendance en faveur d'un nombre réduit de spermatozoïdes chez des rongeurs mâles, sans toutefois de répercussion identifiable sur la fécondité. La significativité clinique de ces résultats n'est pas connue.

On ne dispose d'aucune étude contrôlée conduite chez des femmes enceintes. En raison de son action inhibitrice sur le TNF- α , le certolizumab pégol administré pendant la grossesse pourrait affecter les réponses immunitaires normales du nouveau-né. C'est pourquoi Cimzia ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que cela ne soit clairement indispensable. Les femmes en âge de procréer doivent absolument utiliser une contraception appropriée afin de prévenir toute grossesse et poursuivre son utilisation pendant au moins 4 mois après la fin du traitement par Cimzia.

Allaitement

Dans des études animales, on a enregistré un passage du cTN3 PF dans le lait maternel de rates avec un rapport lait-plasma d'env. 10%. On ne sait pas si le certolizumab pégol est excrété dans le lait maternel, c'est pourquoi l'utilisation de Cimzia est déconseillée pendant l'allaitement.

Effet sur l'aptitude à la conduite et à l'utilisation de machines

Aucune étude correspondante n'a été conduite.

Effets indésirables

Au total, 1350 sujets atteints de la maladie de Crohn ont été traités par Cimzia, à une dose de 400 mg; 426 sujets ont reçu un placebo. Sur les 1350 patients avec la maladie de Crohn ayant reçu 400 mg de Cimzia, 498 ont été traités pendant 6 mois et 122 pendant 12 mois. Le groupe posologique avec 400 mg de Cimzia comprend tous les événements en rapport avec les sujets qui, dans le cadre de PRECiSE, ont reçu trois injections de Cimzia suivies d'un placebo.

Parmi ces sujets, env. 57% étaient de sexe féminin et 43% de sexe masculin; 94% étaient caucasiens. La plupart des patients inclus dans le groupe actif étaient âgés de 18 à 64 ans.

Les réactions indésirables les plus graves étaient des infections et des tumeurs malignes (voir « Mises en garde et précautions »). Dans le cadre des études cliniques contrôlées relatives à Cimzia, les événements indésirables les plus fréquents étaient les céphalées (12% Cimzia, 17,1% placebo), les rhinopharyngites (8,9% Cimzia, 7,7% placebo) et une aggravation de la maladie de Crohn (8,9% Cimzia, 10,8% placebo).

Le pourcentage de patients ayant arrêté le traitement dans le cadre des études cliniques contrôlées en raison d'effets indésirables était de 8,2% pour Cimzia et de 6,4% pour le placebo. Une aggravation de la maladie de Crohn (2,4% Cimzia, 2,1% placebo), des abcès péri-anaux (0,8 % Cimzia, 0,3 % placebo), un zona (0,6 % Cimzia, 0% placebo) et des douleurs dans le bas-ventre (0,4 % Cimzia, 0,3 % placebo), étaient les causes les plus fréquentes d'arrêt du traitement par Cimzia.

De plus, les données présentées ci-dessous incluent les données issues d'études achevées portant sur la polyarthrite rhumatoïde (337 sujets ont reçu 400 mg et 323 sujets ont reçu un placebo) et de 12 volontaires sains ayant reçu 400 mg, ainsi que des réactions indésirables médicalement importantes issues d'études cliniques de suivi ouvertes relatives à la maladie de Crohn et à la polyarthrite rhumatoïde. Le tableau ci-dessous présente les effets médicamenteux indésirables survenant plus fréquemment chez les patients traités par Cimzia que chez ceux sous placebo.

Le tableau 1 présente les effets médicamenteux indésirables listés par classes de systèmes d'organes et par fréquence en utilisant la classification suivante:

très fréquent: > 10 %; fréquent: > 1 – 10 %; occasionnel: > 0,1 – 1 %; rare: > 0,01 – 0,1 %; très rare; < 0,01 %).

Tableau 1: Effets indésirables lors des études cliniques

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections	Fréquent	Infections virales (incluant herpès, papillomavirus et influenza), infections bactériennes (incluant tuberculose et abcès).
	Occasionnel	Infections fongiques (incluant infections systémiques et opportunistes), sepsis (incluant défaillance multiviscérale).
Néoplasmes	Occasionnel	Tumeurs solides, tumeurs organiques, tumeurs gastro-intestinales, tumeurs bénignes et kystes (incluant papillome cutané)
	Rare	Malignomes hématologiques et lymphatiques, carcinomes cutanés hors mélanomes, mélanome
Système sanguin et lymphatique	Fréquent	Leucopénie, lymphocytopénie, anémie, neutropénie
	Occasionnel	Lymphadénopathie, splénomégalie, érythrocytose, thrombocytopénie, thrombocytose, éosinophilie
	Rare	Lymphadénite, pancytopenie
Système immunitaire	Occasionnel	Hypersensibilité (incluant choc anaphylactique), troubles allergiques (incluant allergies multiples), auto-anticorps positifs, vasculites.
	Rare	Lupus érythémateux, maladie sérique, sarcoïdose, œdème angioneurotique, panniculite (incluant érythème noueux)
Troubles endocriniens	Rare	Affections de la thyroïde
Troubles métaboliques et alimentaires	Occasionnel	Troubles de l'appétit (incluant anorexie), modifications du poids, troubles électrolytiques.
	Rare	Modifications des valeurs glycémiques, dyslipidémie, hypoalbuminémie,

		hyponatrémie, hémossidrose
Psychiatrique Troubles psychiatriques	Occasionnel	Anxiété et troubles de l'humeur (incluant symptômes associés) -----
	Rare	Agression, troubles émotionnels, hallucinations, tentatives de suicide
Système nerveux	Fréquent	Céphalées (incluant migraine), vertiges, troubles sensoriels
	Occasionnel	Tremblements, troubles du sommeil, neuropathie périphérique
	Rare	Agéusie, amnésie, troubles de la coordination, troubles extrapyramidaux, épilepsie (incluant grand mal), troubles de démyélinisation (incluant névrite des nerfs crâniens), névrite auditive, névralgie du trijumeau
Yeux	Occasionnel	Inflammation oculaire et palpébrale, troubles visuels, troubles de la sécrétion lacrymale
Oreille et oreille interne	Occasionnel	Vertiges, perte de l'audition, acouphènes
Cœur	Occasionnel	Palpitations, coronaropathies ischémiques (incluant infarctus du myocarde, angine de poitrine), arythmies (incluant fibrillations auriculaires)
	Rare	Arrêt cardiaque soudain, cardiomyopathies (incluant défaillance cardiaque), péricardite, bloc AV
Vaisseaux	Occasionnel	Bouffées de chaleur, hypertension, hypotension, hémorragie ou saignement (toute localisation), hypercoagulation (incluant embolie pulmonaire, thrombophlébite), syncope (incluant perte de conscience), œdème (périphérique et facial), hématomes, pétéchies

	Rare	Artériosclérose, choc, AVC
Atmungsorgane	Occasionnel	Dyspnée, épanchement pleural (et symptômes associés) congestion et inflammation des voies respiratoires, asthme et symptômes associés, toux
	Rare	Ulcère nasal, pneumopathie interstitielle
Troubles gastro-intestinaux	Fréquent	Signes et symptômes de la maladie de Crohn (incluant sténose), vomissements, nausées
	Occasionnel	Stomatite (aphtheuse), ballonnements, glossite, dyspepsie, inflammation du tractus digestif (toute localisation), sécheresse oropharyngée, ulcérations et perforations gastro-intestinales, obstruction intestinale, fissures anales, ascites
	Rare	Fistules gastro-intestinales, (sub-)jiléus
Foie et vésicule biliaire	Fréquent	Hépatite (incluant élévation des enzymes hépatiques)
	Rare	ictère, hépatopathies (incluant cirrhose), cholestase
Peau	Fréquent	Éruption cutanée, prurit
	Occasionnel	Alopécie, hyperhidrose, urticaire (également généralisé), acné, dermatite et eczéma (également allergique), sécheresse cutanée, psoriasis, rosacée, érythème noueux, hypotrichose, éruptions photosensibles, troubles des glandes sudoripares, ulcères cutanés
	Rare	Dermatose neutrophile fébrile aiguë, dermatite bulleuse, éruptions photosensibles, Pityriasis rosea, décolorations de la peau

Muskelskelettsystem	Fréquent	<u>Signes et symptômes de polyarthrite rhumatoïde, arthrite</u>
	Occasionnel	<u>Arthralgie, myalgie, troubles musculaires</u>
	Rare	<u>Contractures de Dupuytren</u>
Reins et voies urinaires	Occasionnel	<u>Symptômes vésicaux et urétraux, anomalies des valeurs urinaires, troubles de la fonction rénale, néphrolithiase</u>
	Rare	<u>Hématurie, néphropathie (incluant néphrite)</u>
Grossesse, troubles puerpéraux et périnataux	Rare	<u>Avortement spontané</u>
Organes de la reproduction et seins	Occasionnel	<u>Troubles du cycle menstruel et des saignements utérins (incluant aménorrhée), symptômes mammaires,</u>
	Rare	<u>Balanite, troubles de la fonction sexuelle, écoulement vaginal, azoospermie</u>
<u>Troubles généraux et réactions au site d'administration</u>	Fréquent	<u>Épuisement, pyrexie, asthénie, douleurs ou prurit (toute localisation), réactions au site d'administration dont douleurs et rougeurs, saignements, prurit, œdème, irritations, colorations, nécroses et ulcères</u>
	Occasionnel	<u>Malaise, syndrome pseudo-grippal, refroidissements, troubles de la guérison, sueurs nocturnes, fistules (toute localisation)</u>
	Rare	<u>Sensation de froid</u>
Investigations	Occasionnel	<u>Allongement du temps de coagulation,</u> <u>élevations des phosphatases alcalines sériques</u>
	Rare	<u>hyperuricémie</u>

--	--	--

Dans le cadre d'études cliniques, on a observé de rares cas de formation d'ampoules, de blessures, de suffocation et de fractures de fatigue.

Infections

Dans les études cliniques contrôlées relatives à la maladie de Crohn, l'incidence des infections était de 35,8% chez les patients traités par Cimzia et de 30,5% chez les patients sous placebo. Dans le cas de ces infections, il s'agissait en premier lieu de rhinopharyngite (8,9% Cimzia, 7,7% placebo), d'infections des voies urinaires (4,8% Cimzia, 5,2% placebo), d'infections des voies respiratoires supérieures (4,0% Cimzia, 2,3% placebo) et de grippe (3,1% Cimzia, 4,5% placebo). L'incidence des abcès gastro-intestinaux était de 3,8% pour Cimzia et de 1,2% pour le placebo. Dans les études cliniques contrôlées contre placebo, le taux d'infections était de 1,053 par année-malades pour les patients traités par Cimzia et de 1,065 par année-malade pour les patients sous placebo.

Tumeurs malignes

Dans les études cliniques relatives à la maladie de Crohn, l'incidence globale de toutes les tumeurs malignes était de 0,5% chez les patients traités par Cimzia et de 0,5% chez les patients sous placebo. Le seul cas de lymphome est survenu chez un patient traité par placebo. Le taux d'incidence pour la première survenue de toutes les tumeurs malignes, lymphomes inclus (par 10.000 jours-patient), dans la population de sécurité de la maladie de Crohn était de 0,54 pour le placebo (n=426) contre 0,24 pour Cimzia 400 mg (n=1350) et 0,22 pour Cimzia à n'importe quelle dose (n=1564). De plus, on a enregistré un cancer du poumon métastatique plus de 10 mois après la seconde et dernière dose de Cimzia.

Le taux d'incidence pour la première survenue (pour 10.000 jours-patient) de tous les événements de la classe de systèmes d'organes « néoplasmes, bénins et malins (kystes et polypes inclus) » dans la population souffrant de polyarthrite rhumatoïde était de 0,26 pour le placebo (n=323) contre 0,76 pour Cimzia 400 mg (n=337) et de 1,24 pour Cimzia à n'importe quelle dose (n=605).

Insuffisance cardiaque congestive

On a enregistré neuf cas d'insuffisance cardiaque sous Cimzia (aucun sous placebo), tous chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde, dont trois sont décédés de cause cardiaque (taux d'incidence 0,20 pour 100 années-patient chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde). L'un de ces patients avait des antécédents d'insuffisance cardiaque. Tous sauf l'un des autres patients présentaient des facteurs de prédisposition aux cardiopathies et quatre prenaient des inhibiteurs COX-2 de façon concomitante. De plus, l'un des décès par arrêt cardiaque chez un patient souffrant de polyarthrite rhumatoïde semble également avoir été lié à l'aggravation d'une insuffisance cardiaque existante.

Anticorps contre certolizumab pégol

Le pourcentage global des patients positifs aux anticorps était faible (7,9% chez les patients continuellement exposés à Cimzia; chez env. 80%, on a observé une neutralisation in vitro). On n'a pas observé de corrélation évidente entre la formation d'anticorps et les effets indésirables ou l'efficacité. Avant le début du traitement (baseline), les patients traités de façon concomitante par des immunosuppresseurs présentaient une formation d'anticorps plus faible que les patients qui n'avaient pas reçu d'immunosuppresseurs (3,3% contre 11,1%).

Conformément à la pratique clinique, le médecin doit envisager l'arrêt du traitement par Cimzia chez les patients qui n'obtiennent pas un contrôle satisfaisant des troubles provoqués par la maladie de Crohn.

Les effets indésirables suivants ont été observés chez les patients positifs aux anticorps (n=100) avec une incidence supérieure d'au moins 3% par rapport aux patients négatifs aux anticorps (n = 1242): douleurs dans le bas-ventre, arthralgie, œdèmes périphériques, érythème noueux, érythèmes au site d'injection, douleurs au site d'injection, douleurs dans les extrémités et infections des voies respiratoires supérieures.

Auto-anticorps

Dans le cadre d'études cliniques relatives à la maladie de Crohn, 3,7% des patients traités par Cimzia qui étaient AAN négatifs avant le début du traitement, ont développé des AAN pendant l'étude, contre 1,7% des patients sous placebo. Les anti-dbADN correspondants étaient de 1,2% pour les patients traités par Cimzia contre 1,8% pour les patients sous placebo.

Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

La dose maximale tolérée de certolizumab pégol n'a pas été déterminée. Dans le cadre d'études cliniques, on n'a pas observé de toxicité dose-limitante. Dans ce cas, on a administré des doses multiples bien tolérées pouvant atteindre 800 mg (s.c.) ou 20 mg/kg (i.v.). Dans le cas d'un surdosage, il est recommandé de surveiller étroitement le patient à la recherche d'éventuelles réactions ou effets indésirables, ainsi que d'instaurer immédiatement un traitement symptomatique correspondant.

Propriétés/Effets

Code ATC: L04AB05

Le certolizumab pégol est un fragment Fab d'un anticorps recombinant humanisé. Le fragment Fab est produit à partir d'*Escherichia coli*, puis purifié et conjugué au polyéthylèneglycol (PEG).

Mécanisme d'action:

Le certolizumab pégol se lie avec une grande affinité au TNF- α humain, avec une constante de

dissociation (kd) de 90pM. Le TNF- α est une cytokine pro-inflammatoire importante qui joue un rôle déterminant dans les processus inflammatoires. Le certolizumab pégol possède un effet neutralisant sélectif sur le TNF- α (IC₉₀ de 4 ng/ml lors de l'inhibition du TNF- α humain dans le cadre d'un essai de cytotoxicité-fibrosarcome in vitro sur lignées cellulaires murines L929), mais ne neutralise pas la lymphotoxine α (TNF- β).

Le certolizumab pégol possède un effet neutralisant dose-dépendant démontrable sur le TNF humain associé à la membrane et soluble. Une incubation de monocytes avec du certolizumab pégol a entraîné une inhibition dose-dépendante de TNF- α induit par LPS, ainsi que la formation d'IL-1 β dans des monocytes humains.

Le certolizumab pégol est dépourvu de région Fc (« fragment cristallisable »), telle qu'elle existe normalement dans un anticorps complet; c'est la raison pour laquelle il y a absence de formations de complément et de cytotoxicité anticorps-dépendante, à médiation cellulaire. *In vitro*, cela n'entraîne pas d'apoptose dans les monocytes ou les lymphocytes humains du sang périphérique ou la dégranulation des neutrophiles.

Pharmacodynamique:

Des taux élevés de TNF- α sont associés à la maladie de Crohn. Dans les zones des parois intestinales atteintes par la maladie de Crohn, le TNF- α est largement exprimé; il est prouvé que la concentration fécale de TNF- α chez les patients atteints de la maladie de Crohn reflètent le degré de gravité de la maladie. Chez les patients souffrant de la maladie de Crohn, on a observé une diminution de la concentration du marqueur de la phase aiguë de l'inflammation, la protéine C réactive (CRP), après le traitement par certolizumab pégol.

Efficacité clinique:

L'efficacité et la sécurité de Cimzia ont été vérifiées dans le cadre de deux études en double aveugle, randomisées, contrôlées contre placebo, chez des patients âgés de ≥ 18 ans atteints de la maladie de Crohn active, de modérée à sévère, c'est-à-dire avec un Crohn's Disease Activity Index (CDAI) de 220 et 450 (y compris 220 et 450). Dans les deux études, Cimzia a été administré par voie sous-cutanée à une dose de 400 mg. L'utilisation concomitante de doses stables de produits contre la maladie de Crohn était autorisée.

Étude I

Dans le cas de l'étude I (PRECISE 1), il s'agissait d'une étude randomisée, contrôlée contre placebo, menée auprès de 662 patients atteints de la maladie de Crohn active. Cimzia ou le placebo ont été administrés au cours des semaines 0, 2 et 4, puis toutes les 4 semaines jusqu'en semaine 24. La réponse clinique (response) était définie comme une diminution du CDAI d'au moins 100 points, une rémission clinique comme une valeur absolue du CDAI de 150 ou moins. Trois patients ont été exclus de l'analyse Intent-to-treat- (ITT-); deux des patients randomisés dans le groupe Cimzia n'ont pas reçu

de doses; un patient randomisé dans le groupe placebo a été exclu.

Le tableau 2 présente les résultats concernant la réponse clinique (response). L'effet de Cimzia s'est installé en semaine 2. En semaine 6, le nombre de répondeurs était cliniquement significatif par rapport au placebo; c.-à-d. qu'une réponse clinique était atteinte. De plus, le nombre de répondeurs était cliniquement significatif tant en semaine 6 qu'en semaine 26, ce qui est le signe d'une réponse durable.

Tableau 2: PRECiSE 1 – Réponse clinique; totalité de la population à l'étude

Temps de mesure	Nombre (%) de répondeurs IC 95%	
	Placebo (N = 328)	Cimzia 400 mg (N = 331)
Semaine 2		
N	326	328
Responders	46 (14,1%)	82 (25,0%) [§]
IC 95%	10,3%, 17,9%	20,3%, 29,7%
Semaine 6 (induction)		
N	325	327
Responder	87 (26,8%)	115 (35,2%)*
IC 95%	22,0%, 31,6%	30,0%, 40,3%
Semaine 26		
N	327	328
Responders	87 (26,6%)	122 (37,2%)*
IC 95%	21,8%, 31,4%	32,0%, 42,4%
Semaines 6&26 (réponse durable)		
N	325	325
Responder	52 (16,0%)	75 (23,1%)*
IC 95%	12,0%, 20,0%	18,5%, 27,7%
[§] valeur de p pas calculée		
* valeur de p < 0,05 test de régression logistique		

L'utilisation d'immunosuppresseurs ou de corticostéroïdes avant le début de l'étude n'a eu aucun effet sur la réponse clinique de Cimzia. Cimzia était efficace en ce qui concerne l'induction et le maintien de la réponse dans la sous-population de patients préalablement traités par infliximab (semaine 6: 24,5% vs 20,0%; semaines 6 et 26: 15,5% vs 10,6% pour Cimzia ou placebo).

Cimzia était efficace en ce qui concerne l'induction et le maintien de la réponse dans la sous-population de patients n'ayant pas été préalablement traités par infliximab (semaine 6: 39,7% vs 29,2%; semaines 6 et 26: 26,3% vs 17,9% pour Cimzia ou placebo). Pendant l'étude, les effets de la maladie de Crohn sur les patients ont été évalués au moyen d'un questionnaire spécifique à la maladie, appelé le Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ), ainsi que d'un questionnaire (SF-36) relatif à l'état de santé général.

Le IBDQ (valeur globale ≥ 16 points par rapport aux valeurs initiales) a montré que, par rapport au groupe sous placebo, en semaines 6, 16 et 26 un nombre plus important de patients du groupe recevant 400 mg de Cimzia a présenté une amélioration cliniquement importante concernant le résultat thérapeutique.

Comparés au groupe sous placebo, en semaine 6 et en semaines 6 et 26, les patients ayant reçu 400 mg de Cimzia ont présenté une atténuation significative de la douleur ($p \leq 0,05$) par rapport aux valeurs initiales, objectivée par la valeur relative aux douleurs physiques du questionnaire SF-36.

Étude II:

Dans le cas de l'étude II (PRECiSE 2), il s'agissait d'une étude randomisée portant sur l'arrêt du traitement et conduite auprès d'une population de 668 patients atteints de la maladie de Crohn active. Tous les patients inclus dans l'étude ont reçu 400 mg de Cimzia en semaines 0, 2 et 4; l'évaluation de la réponse clinique a eu lieu en semaine 6. La réponse clinique (response) était définie comme une diminution du CDAI d'au moins 100 points, une rémission clinique comme une valeur absolue du CDAI de 150 ou moins. Les répondeurs ont été randomisés pour recevoir un traitement d'entretien avec 400 mg de Cimzia ou un placebo (débutant en semaine 8) jusqu'en semaine 24. Les patients n'ayant pas répondu en semaine 6 (non-responder) ont été exclus de l'étude. Trois patients ont été exclus de l'analyse ITT.

Au total, 668 patients atteints de la maladie de Crohn active ont reçu 400 mg de Cimzia comme traitement d'induction selon le principe du Open-label.

Dans ce groupe de patients, 428 (64,1%) ont répondu au traitement et ont été randomisés en semaine 6 pour recevoir un placebo (212; ITT 210) ou Cimzia 400 mg (216; ITT 215); ils ont reçu au moins une injection en double aveugle. L'effet s'est installé en semaine 2.

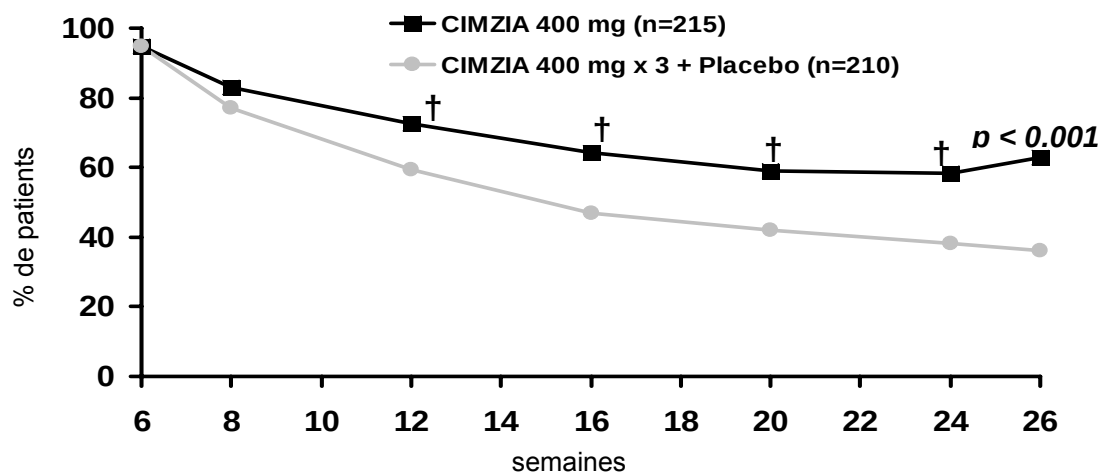
Parmi les répondeurs en semaine 6, 45,1% ont présenté une réponse clinique en semaine 2.

Le tableau 3 présente les résultats relatifs à la réponse clinique (response) ou à la rémission. En semaine 26, par rapport au groupe avec 3 doses de Cimzia+placebo, dans le groupe sous Cimzia un pourcentage significativement plus élevé de répondeurs de semaine 6 a présenté une réponse clinique ou une rémission clinique.

Tableau 3: PRECiSE 2 – réponse clinique (response) et rémission clinique dans la totalité de la population à l'étude

Temps de mesure	Réponse clinique (response) Pourcentage (%)		Rémission clinique Pourcentage (%)	
	Cimzia 400 mg x3 + Placebo* N = 210	Cimzia 400 mg N = 215	Cimzia 400 mg x3 + Placebo* N = 210	Cimzia 400 mg N = 215
Semaine 26				
Réponse durable				
N	210	215	210	215
Responder	76 (36,2%)	135 (62,8%)	60 (28,6%)	103 (47,9%)
IC 95%	29,7%, 42,7%	56,3%, 69,3%	22,5%, 34,7%	41,2%, 54,6%
Valeur de p		<0,001		<0,001
*Ce tableau se rapporte exclusivement à la partie en double aveugle de l'étude.				

Figure 1: PRECiSE 2 – Évolution temporelle de la réponse clinique; totalité de la population ITT



L'utilisation d'immunosuppresseurs ou de corticostéroïdes avant le début de l'étude n'a eu aucun effet sur la réponse clinique de Cimzia. Cimzia était efficace jusqu'en semaine 26 en ce qui concerne le maintien de la réponse, et ce tant dans la sous-population de patients préalablement traités par infliximab (44,2% vs 25,5% pour Cimzia ou placebo), que chez les patients n'ayant pas été préalablement traités par infliximab (68,7% ou 39,6%).

Les effets de la maladie de Crohn sur les patients ont été évalués pendant l'étude au moyen d'un questionnaire spécifique à la maladie, appelé le Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ), ainsi que d'un questionnaire (SF-36) relatif à l'état de santé général.

Le IBDQ (valeur globale ≥ 16 points par rapport aux valeurs initiales) a montré que, par rapport au groupe sous placebo, en semaines 16 et 26 un nombre plus important de patients du groupe recevant 400 mg de Cimzia a présenté une amélioration cliniquement importante concernant le résultat thérapeutique.

Comparés au groupe sous placebo, en semaine 26, les patients ayant reçu 400 mg de Cimzia ont présenté une atténuation significative de la douleur ($p \leq 0,05$) par rapport aux valeurs initiales, objectivée par la valeur relative aux douleurs physiques du questionnaire SF-36.

Dans le questionnaire, les résultats relatifs au « rôle physique » étaient meilleurs pour Cimzia que pour le placebo; ils n'étaient toutefois pas statistiquement significatifs ($p > 0,05$).

Anticorps contre Cimzia

Le pourcentage total de patients positifs aux anticorps était minime (7,9% chez les patients continuellement exposés au Cimzia; chez env. 80% des patients, on a observé une neutralisation in vitro). On n'a observé aucune corrélation manifeste entre la formation d'anticorps et les effets indésirables ou l'efficacité. À plusieurs moments, les patients inclus dans les études relatives à la maladie de Crohn ont été examinés à la recherche d'anticorps. Avant le début du traitement (baseline), les patients traités de façon concomitante par des immunosuppresseurs ont présenté une formation d'anticorps moins importante que les patients ne recevant pas d'immunosuppresseurs (3,3% contre 11,1%). Les patients avec anticorps contre le certolizumab pégol présentent des concentrations plasmatiques de certolizumab pégol moins importantes que les patients sans anticorps correspondant. Les effets indésirables suivants ont été observés chez les patients positifs aux anticorps (n=100) avec une incidence supérieure d'au moins 3% par rapport aux patients négatifs aux anticorps (n = 1242): douleurs dans le bas-ventre, arthralgie, œdèmes périphériques, érythème noueux, érythèmes au site d'injection, douleurs au site d'injection, douleurs dans les extrémités et infections des voies respiratoires supérieures.

Pharmacocinétique

Dans le cadre de trois études pharmacocinétiques, au total de 78 sujets sains ont reçu par voie sous-cutanée (s.c.) des doses de certolizumab pégol pouvant atteindre 800 mg ou jusqu'à 10 mg/kg par voie intraveineuse (i.v.). Les données issues de ces études montrent que certaines doses i.v. ou s.c. de certolizumab pégol entraînent des concentrations plasmatiques dose-dépendantes prévisibles, avec un rapport linéaire entre la dose administrée et la concentration plasmatique maximum (C_{max}) ou, respectivement, l'AUC (AUC = area under the curve) pour la concentration de certolizumab-pégol/temps. Les patients atteints de la maladie de Crohn active ont reçu toutes les 4 semaines du certolizumab pégol s.c. à des doses de 100, 200 ou 400 mg ainsi que 400 mg (3 doses) toutes les 2 semaines, suivi d'une dose d'entretien de 400 mg toutes les 4 semaines. Les concentrations plasmatiques de certolizumab pégol étaient largement proportionnelles à la dose; la pharmacocinétique des patients atteints de la maladie de Crohn correspondait à celle de sujets sains.

L'évaluation de la pharmacocinétique de certolizumab pégol a eu lieu dans le cadre d'une analyse pharmacocinétique entre différentes études se rapportant à la population en se fondant sur les données de 1580 sujets, dont 1268 patients atteints de la maladie de Crohn. L'analyse pharmacocinétique se rapportant à la population a montré que ni l'âge, ni le sexe, ni la clairance de la créatinine, ni la numération leucocytaire, n'influençaient la pharmacocinétique du certolizumab pégol.

Les anticorps contre le certolizumab pégol, une administration répétée, le poids corporel, la numération monocyttaire, l'utilisation d'immunosuppresseurs, ainsi que l'ethnicité, étaient des covariantes ayant un effet statistiquement significatif sur la pharmacocinétique du certolizumab pégol. Seule la présence d'anticorps a eu un effet supérieur à 30% sur la C_{max} et/ou l'AUC. Aucune des covariantes déterminées dans l'analyse pharmacocinétique portant sur la population n'a nécessité d'ajustement posologique.

Absorption

Lors d'une administration sous-cutanée, des pics de concentration de certolizumab pégol ont été atteints de 54 à 171 heures après l'injection. Lors d'une administration sous-cutanée, la biodisponibilité (F) du certolizumab pégol est d'env. 80% (dispersion: 76% - 88%) par rapport à une administration intraveineuse.

Distribution

Dans le cadre de l'analyse pharmacocinétique se rapportant à la population, le volume de distribution central (Vc) a été estimé à 4,0 l, avec une variabilité interindividuelle (% CV) de 16,9%. La distribution comparative du certolizumab pégol dans les tissus a été déterminée chez des rats après administration intraveineuse d'une dose unique. Chez le rat, la distribution tissulaire de ¹²⁵I-CDP870 était comparable à celle d'un anticorps IgG complètement humanisé sur une période de 48 heures. Dans une étude *ex vivo* supplémentaire, on a examiné une réactivité croisée potentielle du certolizumab pégol avec des cryosections de tissus humains normaux. Le certolizumab pégol n'a montré aucune réactivité avec une sélection standard déterminé de tissus humains normaux.

Métabolisme et élimination

Par pegylation (conjugaison covalente de polymères PEG à des peptides), l'élimination de ces unités hors de la circulation sanguine est ralentie par différents mécanismes, comme une clairance rénale moins importante, une diminution de la protéolyse et une immunogénicité réduite. Ainsi, dans le cas du certolizumab pégol il s'agit d'un fragment Fab d'un anticorps qui est conjugué au PEG afin d'allonger la demi-vie d'élimination plasmatique terminale du Fab de manière à ce qu'elle soit comparable à celle d'un produit à base d'anticorps complets. La demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2}$) était d'environ 14 jours pour toutes les doses étudiées. Lors d'une administration intraveineuse à des sujets sains, la clairance se situait entre 9,21 ml/h et 14,38 ml/h. Après administration sous-cutanée à des sujets sains, la clairance se situait entre 10,58 ml/h et 12,13 ml/h; dans le cadre de l'analyse pharmacocinétique se rapportant à la population, la clairance de la population globale a été estimée à 17,25 ml/h, avec une variabilité interindividuelle de 38,3% (CV) et une « inter-occasion variability » de 16,4%. La voie d'élimination du certolizumab pégol n'a pas été étudiée chez des sujets humains.

Linéarité des valeurs PC

Les concentrations plasmatiques du certolizumab pégol étaient largement proportionnelles à la dose; chez les patients atteints de la maladie de Crohn, la pharmacocinétique correspondait à celle de sujets sains.

Rapport(s) entre pharmacocinétique et pharmacodynamique

On n'a mis en évidence aucun rapport entre pharmacocinétique et pharmacodynamique, car aucune différence n'est apparue entre les effets de la concentration plasmatique et les effets de la dose analysés au moyen de modèles PC/PD. Aucune concentration plasmatique minimale efficace de certolizumab pégol n'a été déterminée.

Cinétique dans des situations particulières

Troubles de la fonction rénale

Aucune étude clinique spécifique portant sur l'évaluation des effets de troubles de la fonction rénale sur la pharmacocinétique du certolizumab pégol n'a été menée. L'analyse pharmacocinétique portant sur la population n'a toutefois montré aucun effet dépendant de la clairance de la créatinine; c.-à-d. que des troubles de la fonction rénale n'ont probablement aucune conséquence significative.

Troubles de la fonction hépatique

Aucune étude clinique spécifique portant sur l'évaluation des effets de troubles de la fonction hépatique sur la pharmacocinétique du certolizumab pégol n'a été menée. L'analyse pharmacocinétique portant sur la population n'a pas permis de tirer des conclusions concernant les conséquences de troubles de la fonction hépatique car cette analyse ne comprenait qu'un faible nombre de patients présentant des troubles significatifs de la fonction hépatique.

Patients gériatriques

Aucune étude clinique particulière n'a été conduite chez les sujets âgés; une analyse pharmacocinétique se rapportant à la population n'a toutefois pas mis en évidence d'effets liés à l'âge chez 1580 patients.

Patients pédiatriques

On ne dispose d'aucune étude relative à l'utilisation de certolizumab pégol chez l'enfant.

Sexe

Aucune étude clinique particulière relative à l'influence du sexe sur la pharmacocinétique du certolizumab pégol n'a été conduite; une analyse pharmacocinétique se rapportant à la population n'a toutefois pas mis en évidence d'effets liés au sexe chez 1580 patients.

Race / Ethnie

L'analyse pharmacocinétique se rapportant à la population a entraîné une augmentation d'env. 15% de la clairance chez les patients caucasiens par rapport aux patients non-caucasiens; ce résultat n'est pas cliniquement significatif. Les paramètres pharmacocinétiques de sujets japonais étaient comparables à ceux de sujets caucasiens après administration sous-cutanée en trois niveaux posologiques dans le cadre d'une étude de biocomparaison.

Données précliniques

Des études conduites chez des singes cynomolgus ont montré que lors d'une administration répétée, on observait de légères modifications de la formule sanguine (diminution de courte durée des taux d'hémoglobine et d'hématocrite ainsi que des hématies), un allongement que partiellement réversible du temps de prothrombine (PT) et du temps de thrombine activé (APTT), ainsi qu'une vacuolisation

partiellement réversible des macrophages dans la région des sites d'injection et du système lymphoréticulaire.

Dans le cadre d'études *in vitro* et *in vivo* correspondantes, on n'a observé aucun potentiel génotoxique pour Cimzia. Aucune étude de longue durée relative au potentiel cancérigène n'a été conduite. Des études de toxicité sur la reproduction conduites chez des rats lors du développement embryofœtal avec un anticorps analogue ont montré des malformations rénales qui n'apparaissent pas dans les données-témoins correspondantes, mais qui n'étaient pas dose-dépendantes. On n'a observé aucun signe de toxicité maternelle ou de tératogénicité.

Remarques particulières

Incompatibilités

Cimzia ne doit pas être mélangé avec un autre médicament dans la même seringue ou le même flacon-ampoule.

Stabilité

Le produit ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention « EXP » sur l'emballage. Après reconstitution, Cimzia doit être immédiatement utilisé ou ne pas être conservé plus de 2 heures à température ambiante (15-25°C) avant d'être utilisé. Si besoin est, le produit reconstitué peut être conservé jusqu'à 24 heures au réfrigérateur (2-8°C) dans le flacon-ampoule.

Remarques concernant le stockage

Conserver les flacons-ampoules de Cimzia dans le réfrigérateur (2–8°C). Ne pas congeler.

Remarques concernant la manipulation

L'emballage de Cimzia contient tous les accessoires nécessaires à la reconstitution et à l'injection du produit, tel que c'est décrit ci-dessous. Le plus simple est de reconstituer Cimzia à température ambiante.

Reconstitution

1. Il faut reconstituer deux flacons-ampoules de Cimzia lors de chaque utilisation.
2. Chaque flacon-ampoule de poudre de Cimzia doit être reconstitué sous conditions aseptiques appropriées avec le contenu d'un flacon-ampoule de solvant à l'aide d'une seringue équipée d'une aiguille de 20 gauge.
3. Le flacon-ampoule de Cimzia doit être agité avec précaution (ne pas secouer), afin que toute la poudre soit en contact avec le solvant. Laisser reposer ensuite les flacons-ampoules jusqu'à ce que la reconstitution soit terminée (ce qui peut durer jusqu'à 30 minutes). Après reconstitution, la solution doit être limpide à opalescente, incolore à pâle, et sans particules visibles. Sinon, elle ne doit pas être utilisée.
4. Après reconstitution, Cimzia peut être conservé jusqu'à 24 heures au réfrigérateur (2-8°C) dans le flacon-ampoule.

Utilisation

5. Lorsque Cimzia est prêt à être utilisé, il doit être à température ambiante.
6. En utilisant chaque fois une nouvelle seringue équipée d'une aiguille de 20 gauge pour chaque flacon-ampoule, la solution reconstituée doit être prélevée, c.-à-d. que l'on obtient deux seringues contenant chacune 1 ml de Cimzia (200 mg).
7. Remplacer ensuite l'aiguille de 20 gauge par une aiguille de 25 gauge et injecter par voie sous-cutanée la totalité du contenu de chaque seringue à différents endroits du ventre ou de la cuisse.

Numéro d'autorisation

57'856 (Swissmedic)

Emballages

1 emballage contient:

- 2 flacons-ampoules de poudre (Cimzia 200 mg)
- 2 flacons-ampoules avec du solvant (eau pour préparation injectable)
- 2 seringues en plastique
- 4 aiguilles de 20 gauge
- 2 aiguilles de 25 gauge
- 8 tampons imprégnés d'alcool [B]

Titulaire de l'autorisation

UCB-Pharma AG, Bulle

Mise à jour de l'information

Février 2010